



**Streszczenie w języku polskim rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Solarz-Andrzejewskiej
pt. „Rola bariery-krew mózg, procesów zapalnych i stresu siateczki śródplazmatycznej w
mechanizmach podatności bądź oporności na stres we wczesnym okresie życia”**

Dane klinicznie wskazują, że stres we wczesnym okresie życia (ELS) może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów ze zdrowiem fizycznym i psychicznym w późniejszym życiu. Wśród powyższych problemów zdrowotnych wyróżnia się szczególnie depresję, zaburzenia lękowe i poznawcze oraz zespół metaboliczny. Wspólnym mianownikiem w etiologii i progresji tych chorób mogą być zaburzenia procesów zapalnych, funkcji bariery krew-mózg (BBB) i proteostazy.

Pomimo rosnącej wiedzy o wpływie ELS na dojrzewanie i funkcjonowanie mózgu, mechanizmy leżące u podstaw podatności bądź oporności na jego działanie w dalszym ciągu nie są dobrze poznane. Niniejsza rozprawa doktorska, bazująca na zwierzęcym modelu ELS, tj. procedurze separacji potomstwa od matki (MS) u szczurów, miała na celu pogłębienie wiedzy w tym zakresie, szczególnie w kontekście udziału BBB, neurozapalenia i stresu komórkowego w biologii ELS.

W pierwszej kolejności badano wpływ MS na dojrzewanie i integralność BBB u szczurów obu płci w różnych okresach rozwoju. Kolejnym aspektem badań było sprawdzenie czy i jak doświadczenie MS determinuje przebieg późniejszej odpowiedzi zapalnej wywołanej jednorazowym podaniem lipopolisacharydu (LPS). W następnej części rozprawy doktorskiej, badano udział stresu komórkowego w mechanizmach podatności lub oporności na ELS. W tym celu analizowano wpływ MS na ekspresję białek szoku cieplnego o masie 70 kDa (HSP70), markerów stresu siateczki śródplazmatycznej (ER) i odpowiedzi na nieprawidłowo zwinięte białka (UPR) w mózgu. Następnym krokiem było zastosowanie wielokrotnych podań inhibitora stresu ER, salubrinalu (SAL), we wczesnym okresie postnatalnym, do oceny zaangażowania tego procesu w powstawanie zaburzeń dojrzewania przyśrodkowej kory przedczołowej (mPFC) oraz kształtowanie zachowań zwierząt poddanych MS.

Przeprowadzone badania wykazały różnice rozwojowe i płciowe w funkcjonowaniu BBB szczura w warunkach podstawowych i w obliczu zapalenia. Zaobserwowano, że BBB uszczelnia się wraz z wiekiem, a jej przepuszczalność i integralność są zależne od płci. Ponadto, w przypadku wielu badanych parametrów związanych z przepuszczalnością BBB i ekspresją kluczowych elementów odpowiedzialnych za utrzymanie jej



homeostazy, MS nie wywołała jednoznacznie negatywnych skutków, a jej wpływ był zależny od wieku, regionu mózgu i płci. Niemniej jednak młode samce wykazywały większą wrażliwość na działanie ELS.

Następnie, badania wykazały, że MS w sposób zależny od płci moduluje przebieg odpowiedzi neurozapalnej wywołanej podaniem LPS. U młodych samców poddanych procedurze MS obserwowano nasilenie tej odpowiedzi, natomiast u samic - brak wpływu MS lub wręcz osłabienie reakcji zapalnej, szczególnie w okresie dorosłości.

W kolejnym etapie badań stwierdzono długotrwałą nadekspresję HSPA1B i HSPA5 we krwi i mózgu, której towarzyszyły zaburzenia plastyczności synaptycznej i zmniejszona lekliwość u dorosłych samców poddanych MS. Na tej podstawie wskazano białka rodziny HSP70 jako potencjalnych kandydatów na biomarkery ELS.

Analiza ekspresji markerów stresu ER, UPR i apoptozy w mPFC nie wykazała silnego wpływu MS na te procesy w badanych okresach rozwoju. Niemniej jednak, modulacja powyższych procesów poprzez podania SAL i/lub jego rozpuszczalnika zapobiegała lub łagodziła niektóre skutki MS na poziomie biochemicznym i behawioralnym.

Uzyskane wyniki wskazują, że regulacja funkcji BBB, procesów zapalnych oraz stresu komórkowego podczas dojrzewania mózgu może odgrywać ważną rolę w mechanizmach podatności lub oporności na działanie ELS. Podkreślają one także potrzebę prowadzenia dalszych badań, rozszerzonych o inne układy narządów, w celu kompleksowego zrozumienia wpływu ELS na zdrowie psychiczne i fizyczne oraz znalezienia uniwersalnych biomarkerów, które ułatwiłyby diagnostykę zaburzeń związanych z ELS.